

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pixuvgi 29 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа пиксантронов дималеат, еквивалентен на 29 mg пиксантрон (pixantrone).

След реконституиране всеки ml от концентрата съдържа пиксантрон дималеат, еквивалентен на 5,8 mg пиксантрон.

Помощно вещество с известно действие:

Един флакон съдържа 39 mg натрий.

След реконституиране и разреждане, този лекарствен продукт съдържа приблизително 1g (43 mmol) натрий на доза, еквивалентен на 50% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2g натрий за възрастен.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Тъмно син лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pixuvgi е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с многократно рецидивирал или рефрактерен агресивен неходжкинов В-клетъчен лимфом (НХЛ). Ползата от лечението с пиксантрон не е установена при пациенти при използването му като пета или последваща линия химиотерапия при рефрактерност на последното лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Pixuvgi трябва да се прилага от лекари, които са запознати с употребата на антинеопластични средства и разполагат с условия за редовно проследяване на клиничните, хематологичните и биохимичните параметри по време на лечението и след това (вж. точка 6.6).

Дозировка

Препоръчителната доза е 50 mg/m^2 пиксантрон на ден 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл за най-много 6 цикъла.

Моля, обърнете внимание:

В ЕС препоръчителната доза се отнася за базата на количеството активно вещество (пиксантрон).

Изчислението на индивидуалната доза, която трябва да се приложи на пациент, трябва да се основава на количеството на активното вещество в приготвения разтвор, който съдържа $5,8 \text{ mg/ml}$ пиксантрон и препоръчителната доза от 50 mg/m^2 . В някои изпитвания и публикации, препоръчителната доза се базира на активното вещество под формата на сол (пиксантронов дималеат).

Преди началото на всеки цикъл обаче дозата трябва да се коригира въз основа на най-ниската стойност на хематологичните показатели или максималната токсичност от предходния терапевтичен цикъл. Количеството Pixuvgi в милиграми, което следва да се приложи, трябва да се определи въз основа на телесната повърхност на пациента (BSA). Тя се определя по стандарта на лечебното заведение за изчисляването ѝ и трябва да се основава на теглото, измерено на ден 1 от всеки цикъл.

При пациенти със затлъстяване се препоръчва да се подхожда с повишено внимание, тъй като данните относно дозиране на базата на BSA са много ограничени за тази група.

Указания за промяна на дозата

Промяната на дозата и времето за прием на следващите дози се определят по клинична преценка в зависимост от степента и продължителността на миелосупресията. При следващите курсове предишната доза обикновено може да се повтори, ако броят на левкоцитите и тромбоцитите се е възстановил до приемливи нива.

Ако на ден 1 от всеки цикъл абсолютният брой на неутрофилите (ANC) е $< 1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите е $< 75 \times 10^9/l$ се препоръчва лечението да се отложи докато ANC се възстанови до $\geq 1,0 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите – до $\geq 75 \times 10^9/l$.

Таблица 1 и 2 се препоръчват като ръководства относно корекциите на дозата за ден 8 и 15 от 28-дневните цикли.

Таблица 1			
Промяна на дозата поради хематологична токсичност на ден 8 и 15 от всеки цикъл			
Степен	Брой тромбоцити	ANC	Промяна на дозата
1-2	LLN* – $50 \times 10^9/l$	LLN – $1,0 \times 10^9/l$	Без промяна на дозата или схемата.
3	$< 50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Отлагане на лечението до възстановяване на броя тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ и ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$< 25 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$	Отлагане на лечението до възстановяване на броя тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ и ANC** $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Намаляване на дозата с 20%.
* LLN: Долна граница на нормата			
** ANC: Абсолютен брой на неутрофилите			

Таблица 2	
Промяна в лечението поради нехематологични токсичности	
Токсичност	Промяна
Свързана с лекарството несърдечна токсичност от степен 3 или 4, различна от гадене или повръщане	Отлагане на лечението до възстановяване до степен 1. Понижаване на дозата с 20%.
Сърдечно-съдова токсичност по NYHA* от степен 3 или 4 или персистиращ спад на LVEF**	Отлагане на лечението и следене до възстановяване. Да се обмисли прекратяване поради персистиращ спад на LVEF** от $\geq 15\%$ от изходната стойност.
* NYHA: Нюйоркско кардиологично дружество	
** LVEF: Фракция на изтласкване на лявата камера	

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Рixuvi при деца на възраст < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Не се налага конкретна корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Бъбречноувреждане

Безопасността и ефикасността на Рixuvi при пациенти с нарушена бъбречна функция не са

установени. Пациентите със серумен креатинин > 2 пъти над горната граница на нормата (ULN) са изключени от рандомизираните проучвания. Поради това Рixuvгi трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Безопасността и ефикасността на Рixuvгi при пациенти с нарушена чернодробна функция не са установени. Рixuvгi трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Рixuvгi не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко екскреторно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти с влошено функционално състояние

Понастоящем няма информация относно безопасността и ефикасността при пациенти с влошено функционално състояние (ECOG > 2). При лечението им трябва да се подхожда с повишено внимание.

Начин на приложение

Рixuvгi е предназначен само за интравенозно приложение. Безопасността му при интратекално приложение не е установена.

Рixuvгi е предназначен за прилагане под формата на бавна (в продължение на най-малко 60 минути) интравенозна инфузия посредством система с филтър единствено след реконституиране с 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и последващо разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до окончателен обем от 250 ml.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към пиксантронов дималеат или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Имунизация с живи вирусни ваксини
- Тежка супресия на костния мозък
- Тежки отклонения в чернодробната функция

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всяко първоначално лечение с Рixuvгi трябва да се предхожда от внимателна изходна оценка на кръвната картина, серумните нива на общия билирубин, серумните нива на общия креатинин и сърдечната функция, измерена посредством фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF).

Миелосупресия

Възможно е да настъпи тежка миелосупресия. Пациентите, лекувани с Рixuvгi, може да получат миелосупресия (неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения и лимфопения), като преобладаващата проява е неутропения. При препоръчителната доза и схема неутропенията обичайно е преходна, като достига най-ниската си стойност на ден 15-22 след прилагане на ден 1, 8 и 15 и възстановяването обичайно е до ден 28.

Изисква се внимателно следене на кръвната картина, включително на левкоцитите, еритроцитите, тромбоцитите и абсолютния брой на неутрофилите. Може да се използват рекомбинантни хемопоетични растежни фактори съгласно указанията на лечебното заведение или на Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO). Трябва да се имат предвид промените на дозата (вж. точка 4.2).

Кардиотоксичност

По време на лечението с Рixuvгi или след него е възможно да настъпят промени в сърдечната функция, включително понижена LVEF или летална застойна сърдечна недостатъчност (CHF).

Активно или латентно сърдечно-съдово заболяване, предходна терапия с антрациклини или антрацендиони, предишно или едновременно лъчелечение в медиастиналната област или едновременна употреба на кардиотоксични лекарствени продукти могат да повишат риска от сърдечна токсичност. Сърдечна токсичност при Рixuvги може да настъпи както при наличието, така и при отсъствието на сърдечни рискови фактори.

При пациенти със сърдечно заболяване или рискови фактори, например изходна стойност на LVEF от < 45%, получена с MUGA тест (радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум), клинично значими сърдечно-съдови отклонения (равняващи се на степен 3 или 4 според Нюйоркското кардиологично дружество (NYHA)), миокарден инфаркт през последните 6 месеца, тежка аритмия, неконтролирана хипертония, неконтролирана стенокардия или предишни кумулативни дози доксорубицин или еквивалент, превишаващи 450 mg/m², трябва да се извършва внимателна преценка на риска спрямо ползата, преди да се назначава лечение с Рixuvги.

Преди започване на лечение с Рixuvги и по време на лечението трябва да се проследява сърдечната функция. Ако по време на лечението се прояви сърдечна токсичност, трябва да се оцени риска спрямо ползата от продължаване на терапията с Рixuvги.

Вторично злокачествено заболяване

Развитието на хематологично злокачествено заболяване като вторична остра миелоидна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластичен синдром (MDS) е признат риск, свързан с лечението с антрациклини и други инхибитори на топоизомераза II. Появата на вторични злокачествени заболявания, включително ОМЛ и MDS, може да настъпи по време на или след лечение с Рixuvги.

Инфекция

По време на клиничните изпитвания са съобщавани инфекции, включително пневмония, целулит, бронхит и сепсис (вж. точка 4.8). Инфекциите са свързани с хоспитализация, септичен шок и смърт. Пациентите с неутропения са по-податливи на инфекции, въпреки че при клиничните проучвания няма повишена честота на атипичните, трудни за лечение инфекции, например системни гъбични инфекции или такива с опортюнистични микроорганизми като *Pneumocystis jiroveci*.

Рixuvги не трябва да се прилага на пациенти с активна, тежка инфекция или при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или с основни заболявания, които може допълнително да ги предразполагат към сериозни инфекции.

Синдром на туморен лизис

Пиксантрон може да предизвика хиперурикемия като следствие от усиления катаболизъм на пурините, придружаващ предизвикания от лекарства бърз лизис на неопластичните клетки (синдром на туморен лизис), и да доведе до електролитни дисбаланси, които да предизвикат бъбречно увреждане. При пациенти с висок риск от туморен лизис (повишена LDH, голям размер на тумора, високи изходни нива на пикочна киселина или серумни нива на фосфатите) след лечението трябва да се оценяват кръвните нива на пикочната киселина, калия, калциевия фосфат и креатинина. Хидратацията, алкализирането на урината и профилактиката с алопуринол или други средства за предотвратяване на хиперурикемия може да сведат до минимум потенциалните усложнения от синдрома на туморен лизис.

Имунизация

Имунизацията може да бъде неефективна, когато се прилага по време на терапията с Рixuvги. Имунизацията с живи вирусни ваксини е противопоказана поради имunosупресията, свързана с терапията с Рixuvги (вж. точка 4.3).

Екстравазация

Ако настъпи екстравазация, приложението трябва да се спре незабавно и да започне отново в друга вена. Свойството на Рixuvги да не образува мехури свежда до минимум риска от локална реакция след екстравазация.

Профилактика на реакциите на фоточувствителност

Въз основа на *in vitro* и *in vivo* неклинични данни фоточувствителността е потенциален риск. Съобщен е един случай на реакция на фоточувствителност в програмата за клинично изпитване, считан за несериозен и с положителен изход. Като предпазна мярка пациентите трябва да бъдат посъветвани да спазват слънцезащитни стратегии, включително да носят слънцезащитно облекло и да използват слънцезащитни продукти. Тъй като повечето предизвикани от лекарствени продукти реакции на фоточувствителност се причиняват от дължини на вълната в спектъра на UV-A, се препоръчват слънцезащитни продукти, поглъщащи силно тези лъчи.

Пациенти на диета с ограничен прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1000 mg (43 mmol) натрий на доза след разреждане. Да се има предвид от пациентите на диета с контролирано съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са съобщени взаимодействия и не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора.

Проучвания *in vitro* за инхибиране

Проучванията *in vitro* с най-разпространените изоформи на човешкия цитохром P450 (включително CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) показват възможно инхибиране от смесен тип на CYP1A2 и CYP2C8, което може да има клинично значение. Не са наблюдавани други сериозни клинично значими взаимодействия с CYP450.

Теофилин: когато едновременно се прилага лекарственият продукт с тесен терапевтичен индекс теофилин, който се метаболизира предимно от CYP1A2, има теоретично опасение, че концентрацията на този субстрат може да се повиши, което води до теофилинова токсичност. Нивата на теофилин трябва внимателно да се проследяват през седмиците непосредствено след започване на едновременна терапия с Рихувгі.

Варфарин се метаболизира частично от CYP1A2. Затова има теоретично опасение по отношение на едновременното приложение на този лекарствен продукт и ефекта, който инхибирането на метаболизма му може да окаже върху желаното му действие. Параметрите на кръвосъсирването, по-конкретно международното нормализирано съотношение (INR), трябва да се следят в дните непосредствено след започване на едновременна терапия с Рихувгі.

Амитриптилин, халоперидол, клозапин, ондасетрон и пропранолол се метаболлизират от CYP1A2. Затова има теоретично опасение, че едновременното приложение на Рихувгі може да повиши кръвните нива на този лекарствен продукт.

Въпреки че не може да се установи риск от инхибиране на пиксантрон спрямо CYP2C8, трябва да се подхожда с повишено внимание, когато едновременно се прилагат вещества, метаболизирани предимно чрез CYP2C8, например *репаглинид, розиглитазон или паклитаксел*, напр. чрез внимателно проследяване за нежелани реакции.

Въз основа на проучванията *in vitro* е установено, че пиксантрон се явява субстрат за мембранните транспортни протеини P-gp/BRCP и OAT1 и средствата, които ги инхибират, имат потенциала да понижават ефикасността на поемането и екскрецията му от черния дроб. Кръвната картина трябва да се проследява стриктно при едновременно приложение със средства, които инхибират тези транспортери, например циклоспорин А или такролимус, използвани често за контролиране на хроничната болест на присадката срещу гостоприемника и средствата срещу HIV ритонавир, саквинавир или нелфинавир.

Освен това трябва да се подхожда с повишено внимание при непрекъснато едновременно приложение на пиксантрон с индуктори на ефлуксия транспорт, например рифампицин, карбамазепин и глюкокортикоиди, тъй като екскрецията на пиксантрон може да бъде повишена с последващо понижаване на системната експозиция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване.

Жените и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 6 месеца след него.

Бременност

Липсват данни от употребата на пиксантрон при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Pixuvgi не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали Pixuvgi/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Pixuvgi.

Фертилитет

След многократно приложение на Pixuvgi в дози от едва 0,1 mg/kg/ден при кучета се установява дозозависима атрофия на тестисите. Този ефект не е оценен при хора. Както останалите лекарства в общия клас на средствата, увреждащи дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), Pixuvgi може да е свързан с нарушен фертилитет. Макар ефектът върху фертилитета да не е потвърден, като предпазна мярка пациентите мъже трябва да бъдат посъветвани да използват контрацептивни методи (за предпочитане бариерни) по време на лечението и за период от 6 месеца след него, за да могат да узреят сперматозоидите. За избягване на риска от дългосрочен стерилитет може да се обмисли и съхранение на сперма в банка.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно дали Pixuvgi повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата токсичност е супресия на костния мозък, най-вече на неутрофилния ред. Въпреки че честотата на тежка супресия на костния мозък с клинични последствия е относително ниска, пациентите, лекувани с Pixuvgi, са следени стриктно чрез често изследване на кръвната картина, особено за неутропения. Честотата на тежки инфекции е ниска и не са наблюдавани опортюнистични инфекции, свързани с имунна недостатъчност. Въпреки че честотата на сърдечна токсичност, проявяваща се с СНФ, изглежда по-ниска от очакваното при сродни лекарствени продукти, например антрациклините, се препоръчва проследяване на LVEF чрез MUGA тест или ехокардиография за оценка на субклиничната кардиотоксичност. Опитът с пиксантрон е ограничен до пациенти с LVEF \geq 45%, като повечето имат стойности \geq 50%. Опитът с прилагането на Pixuvgi при пациенти с по-тежко нарушена сърдечна функция е ограничен и трябва да се предприема единствено в контекста на клинично изпитване. Останалите токсичности, например гадене, повръщане и диария, като цяло са нечести, леки, обратими, лечими и очаквани при пациентите, лекувани с цитотоксични средства. Ефектите върху чернодробната или бъбречната функция са минимални.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), съобщени при Pixuvgi, са от окончателните данни от всички завършени проучвания на самостоятелна терапия (n=197). НЛР са изброени в таблица 3 по-долу по системно-органен клас по MedDRA и честота: много чести (\geq 1/10), чести (\geq 1/100 до < 1/10), нечести (\geq 1/1000 до < 1/100), редки (\geq 1/10 000 до < 1/1000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (не

може да бъде направена оценка от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3		
Съобщени нежелани лекарствени реакции, свързани с Рixuvri при завършените проучвания с Рixuvri като самостоятелно средство, по честота		
Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	<i>Чести</i>	Инфекция, свързана с неутропения, инфекция на дихателните пътища, инфекция, сепсис
	<i>Нечести</i>	Бронхит, кандидоза, целулит, херпес зостер, менингит, инфекция на ноктите, гъбична инфекция на устната кухина, орален херпес, пневмония, салмонелен гастроентерит, септичен шок
Неоплазми –доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<i>Нечести</i>	Прогресия на неоплазми Вторични злокачествени заболявания (включително съобщения за ОМЛ и MDS)
Нарушения на кръвта и лимфната система*	<i>Много чести</i>	Неутропения, левкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения
	<i>Чести</i>	Фебрилна неутропения, нарушение на кръвта
	<i>Нечести</i>	Костномозъчна недостатъчност, еозинофилия
Нарушения на имунната система	<i>Нечести</i>	Свръхчувствителност към лекарствения продукт
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести</i>	Анорексия, хипофосфатемия
	<i>Нечести</i>	Хиперурикемия, хипокалциемия, хипонатриемия
Психични нарушения	<i>Нечести</i>	Тревожност, безсъние, нарушение на съня
Нарушения на нервната система	<i>Чести</i>	Нарушения на вкуса, парестезия, главоболие, сомнолентност
	<i>Нечести</i>	Замаяност, летаргия
Нарушения на очите	<i>Чести</i>	Конюнктивит
	<i>Нечести</i>	Сухо око, кератит
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Нечести</i>	Световъртеж
Сърдечни нарушения*	<i>Чести</i>	Нарушена функция на лявата камера, сърдечно нарушение, застойна сърдечна недостатъчност, блокада на крачетата на снопчето на Хис, тахикардия
	<i>Нечести</i>	Аритмия
Съдови нарушения	<i>Чести</i>	Бледност, промяна на цвета на вените, хипотония
	<i>Нечести</i>	Нарушение на вените
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Чести</i>	Диспнея, кашлица
	<i>Нечести</i>	Плеврален излив, пневмонит, ринорея
Стомашно-чревни нарушения	<i>Много чести</i>	Гадене, повръщане
	<i>Чести</i>	Стоматит, диария, запек, коремни болки, сухота в устата, диспепсия
	<i>Нечести</i>	Езофагит, орална парестезия, ректално кръвотечение
Хепатобилиарни нарушения	<i>Нечести</i>	Хипербилирубинемия, хепатотоксичност

Таблица 3 Съобщени нежелани лекарствени реакции, свързани с Ріхувгі при завършените проучвания с Ріхувгі като самостоятелно средство, по честота		
Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан*	<i>Много често</i>	Промяна на цвета на кожата, алопеция
	<i>Често</i>	Еритем, нарушения на ноктите, сърбеж
	<i>Нечесто</i>	Нощно изпотяване, петехии, макулозен обрив, кожна язва
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Често</i>	Костни болки
	<i>Нечесто</i>	Артралгия, артрит, болки в гърба, мускулна слабост, мускулно-скелетна гръдна болка, мускулно-скелетна скованост, болка в шията, болки в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Много често</i>	Хроматурия
	<i>Често</i>	Протеинурия, хематурия
	<i>Нечесто</i>	Олигурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>Нечесто</i>	Спонтанна ерекция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много често</i>	Астения
	<i>Често</i>	Отпадналост, възпаление на лигавиците, пирексия, гръдна болка, едем
	<i>Нечесто</i>	Студени тръпки, студенина на мястото на инжектиране, локална реакция
Изследвания	<i>Често</i>	Повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспаратаминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен креатинин в кръвта
	<i>Нечесто</i>	Билирубин в урината, повишен фосфор в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена гамаглутамилтрансфераза, повишен брой неутрофили, понижено тегло

* Обсъдени по-долу НЛР.

Описание на определени нежелани реакции

Хематологични токсичности и усложнения от неутропенията

Хематологичните токсичности са най-често наблюдаваните, но като цяло лесно се лекуват със стимулиращ фактор на колонията гранулоцити (G-CSF) и трансфузии при нужда. Въпреки че в рандомизирани изпитвания неутропения от степен 3-4 се проявява по-често сред приемащите Ріхувгі, в повечето случаи тя е без усложнения, некумулятивна и свързана с ниска честота на фебрилна неутропения или инфекции, които не са с летален изход. Най-важното е, че не се налага рутинно укрепване с растежни фактори и трансфузиите на еритроцитна и тромбоцитна маса са нечести (вж. точка 4.4).

Сърдечна токсичност

По време на проучване РІХ 301 при 13 пациенти (19,1%) в групата на Ріхувгі се проявява понижена фракция на изтласкване. При 11 пациенти, лекувани с Ріхувгі, тези събития са степен 1-2, а при 2 – степен 3. Те са преходни и несвързани с дозата на Ріхувгі. Събития със сърдечна недостатъчност (термини по MedDRA сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност) настъпват при 6 пациенти (8,8%), лекувани с Ріхувгі (2 със степен 1-2, 1 със степен 3 и 3 пациенти, като 2 се считат за несвързани, със степен 5). Трина пациенти (4,4%) на Ріхувгі имат тахикардия, аритмия, синусова тахикардия, надкамерна

тахикардия или брадикардия. Повечето пациенти са получавали преди това доксорубицин или еквивалент в доза до 450 mg/m².

Препоръчва се изходна оценка на сърцето чрез MUGA тест или ехокардиография, особено при пациентите с рискови фактори за повишена сърдечна токсичност. При пациентите с рискови фактори, например висока кумулативна експозиция на предишни антрациклини или значимо съществуващо сърдечно заболяване, трябва да се обмислят повторни измервания на LVEF посредством MUGA тест или ехокардиография (вж. точка 4.4).

Други чести токсичности

Промяната на цвета на кожата и хроматурията са известни ефекти, свързани с приложението на Рихувгі поради цвета на съединението (син). Промяната на цвета на кожата като цяло изчезва за няколко дни до седмици, след като лекарственият продукт се очисти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В програмата за клинично изпитване е съобщен един случай на предозиране с Рихувгі като не са съобщени съпътстващи нежелани събития.

При клинични изпитвания с повишаване на дозата са прилагани единични дози пиксантрон, достигащи до 158 mg/m², без данни за свързана с дозата токсичност.

Ако настъпи предозиране, се препоръчва поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антрациклини и сродни вещества. АТС код: L01DB11

Механизъм на действие

Активното вещество в Рихувгі е пиксантрон – цитотоксичен аза-антрацендион.

За разлика от одобрените антрациклини (доксорубицин и други) и антрацендиони (митоксантрон), пиксантрон е само слаб инхибитор на топоизомераза II. При това, за разлика от тях, той алкилира пряко ДНК, като образува стабилни ДНК аддукти и двойноверижни скъсвания. Освен това, тъй като включва азотен хетероатом в структурата на пръстена и няма кетонни групи, пиксантрон има по-малък потенциал за генериране на реактивни кислородни радикали, свързване на желязото и образуване на алкохолни метаболити, за които се счита, че причиняват сърдечната токсичност на антрациклините. Поради единствената по рода си структура той води до минимална кардиотоксичност при животински модели в сравнение с доксорубицин или митоксантрон.

Обстоен ретроспективен, популационен PK/PD (фармакокинетичен/фармакодинамичен) анализ на изпитванията фаза 1 и комбиниранията фаза 1/2 демонстрира, че преживяемостта без прогресия и неутропенията степен 2-3 са свързани с експозицията на Рихувгі.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Рихувгі като самостоятелна терапия са оценени при многоцентрово, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти с рецидивирал или рефрактерен агресивен НХЛ след най-малко две предишни терапии (PIX301). При това проучване са рандомизирани

140 пациенти (в съотношение 1:1) на лечение с Рixuvri или избрана от изследователя самостоятелна химиотерапия в сравнителното рамо. Демографските данни и изходните характеристики на заболяването на пациентите са добре балансирани между групите на лечение, като не се отбелязват статистически значими разлики. За проучването като цяло медианата на възрастта на пациентите е 59 години, 61% са мъже, 64% – от европейската раса, в изходния момент 76% имат заболяване стадий III/IV по Ann Arbor, 74% са с изходен скор по Международния прогностичен индекс (IPI) ≥ 2 и 60% са приели ≥ 3 предишни химиотерапии. В основното проучване не са включени пациенти с мантелноклетъчен лимфом. В РIX 301 се изисква пациентите да са били чувствителни на предишна антрациклинова терапия (потвърдено или непотвърдено CR (пълно повлияване) или PR (частично повлияване)).

Данните при вече лекувани с ритуксимаб пациенти (38 в рамото на Рixuvri и 39 в това на сравнителния продукт) са ограничени.

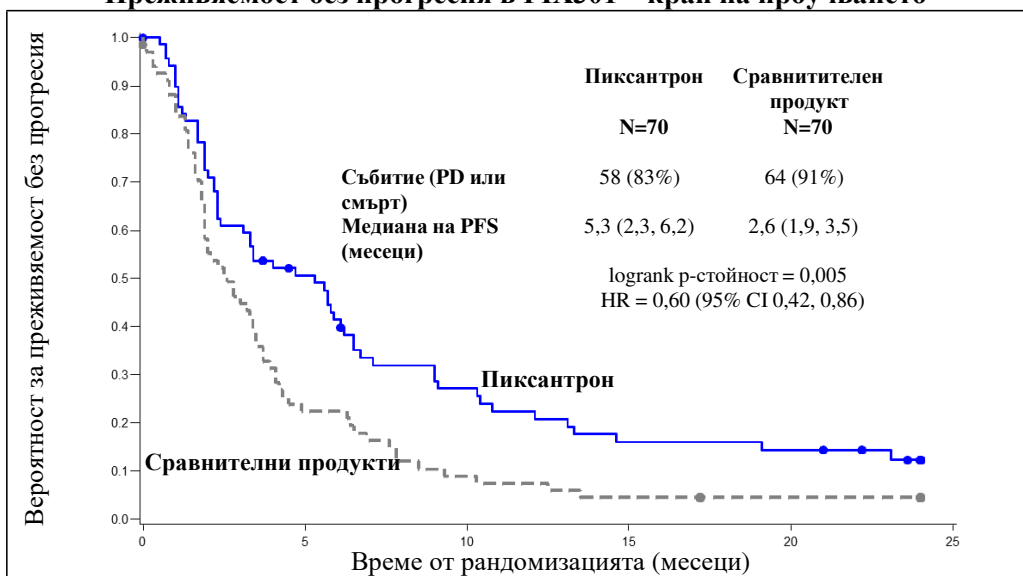
Повлияването на тумора е оценено от заслепена независима група експерти за централизиран преглед съгласно международния семинар за стандартизиране на критериите за повлияване на НХЛ. Пациентите, лекувани с Рixuvri, показват значително по-висока честота на пълно повлияване и непотвърдено пълно повлияване (CR/CRu) и по-висока честота на обективно повлияване (ORR) спрямо групата на сравнителния продукт (вж. таблица 4).

Таблица 4						
Резюме на повлияването според независим панел за оценка (популация ITT)						
	Край на лечението			Край на проучването		
	Рixuvri (n=70)	Сравнителен продукт (n=70)	р-стойност	Рixuvri (n=70)	Сравнителен продукт (n=70)	р-стойност
CR/CRu	14 (20,0%)	4 (5,7%)	0,021	17 (24,3%)	5 (7,1%)	0,009
CR	8 (11,4%)	0 (0%)		11 (15,7%)	0 (0,0%)	
CRu	6 (8,6%)	4 (5,7%)		6 (8,6%)	5 (7,1%)	
ORR (CR, CRu и PR)	26 (37,1%)	10 (14,3%)	0,003	28 (40,0%)	10 (14,3%)	0,001
За съпоставяне на дяловете в групите на Рixuvri и сравнителния химиотерапевтик е използван точния тест на Фишер.						

Пациентите, лекувани с Рixuvri, демонстрират 40% подобрение в преживяемостта без прогресия спрямо лекуваните със сравнителни продукти с медиана на PFS с 2,7 месеца по-дълга (коefficient на риск (HR)=0,60, logrank p=0,005) (вж. фигура 1 по-долу).

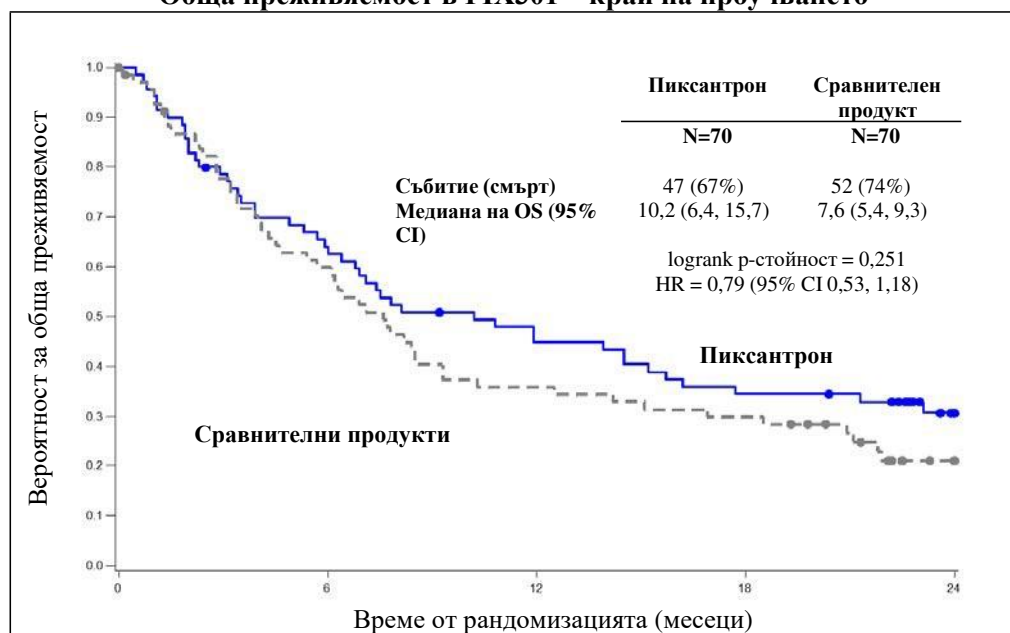
Медианата на общата преживяемост при пациентите, лекувани с Рixuvri, е с 2,6 месеца по-дълга спрямо лекуваните със сравнителен продукт (коefficient на риск (HR)=0,79, logrank p=0,25) (вж. фигура 2 по-долу).

Фигура 1
Преживяемост без прогресия в PIX301 – край на проучването



Фигура 2

Обща преживяемост в P1X301 – край на проучването



Резултатите при вече лекуваните с ритуксимаб пациенти все пак показват по-голяма полза от лечението с P1X301 спрямо сравнителния продукт по отношение на общата честота на повлияване (31,6% при P1X301 спрямо 17,9% при сравнителния продукт) и медианата на преживяемостта без прогресия (3,3 месеца при P1X301 спрямо 2,5 месеца при сравнителния продукт). Ползата от P1X301 обаче не е установена при използването му като пета или последваща линия при рефрактерност на последното лечение, като при тази група пациенти има много ограничени данни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с P1X301 във всички подгрупи от педиатричната популация при лечението на НХЛ .

(вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно приложение плазмените концентрации на пиксантрон достигат максимум към края на инфузията и след това спадат полиекспоненциално. Фармакокинетиката на P1X301 е дозозависима в диапазона от 3 mg/m² до 105 mg/m² и не се наблюдават значителни разлики, когато лекарственият продукт се прилага самостоятелно или при проучвания с комбинации. Средните експозиции като самостоятелно средство са:

Доза Píxuvri (mg/m ²)	Брой пациенти	AUC (0-24h) (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

При анализ на популационните фармакокинетични (ПК) данни за целева регистрирана доза от 50 mg/m² пиксантрон, медианата на експозицията при 28-дневен цикъл е 6320 ng.h/ml (90% CI, 5990-6800 ng.h/ml) за 3 дози/4-седмичен цикъл.

Разпределение

Píxuvri има голям обем на разпределение от 25,8 l и е приблизително 50% свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Ацетилираните метаболити са основните продукти от биотрансформацията на пиксантрон. Обаче превръщането му *in vitro* в ацетилирани метаболити от NAT1 или NAT2 е много ограничено. В човешката урина съединението се екскретира предимно в непроменен вид, като се установяват много малки количества ацетилирани метаболити от фаза I и фаза II. Затова изглежда, че метаболизмът не се явява важен път за елиминиране на пиксантрон. Ацетилираните метаболити са фармакологично неактивни и метаболитно стабилни.

Елиминиране

Píxantrone има умерен до висок общ плазмен клирънс от 72,7 l/h и ниска бъбречна екскреция, на която се падат по-малко от 10% от приложената доза за 0-24 часа. Терминалният полуживот варира от 14,5 до 44,8 h със средна стойност от 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%) и медиана от 21,2 h. Поради ограничения принос на бъбречния клирънс, плазменият е предимно небъбречен. Píxuvri може

да бъде метаболизиран в черния дроб и/или екскретиран с жлъчката. Тъй като метаболизмът изглежда е ограничен, билиарната екскреция на непроменен пиксантрон може би е основният път за елиминиране. Чернодробният клирънс е близък до чернодробния плазмен дебит, което показва високо съотношение на чернодробна екстракция и следователно – ефикасно елиминиране на основното активно вещество. Ъптейкът на пиксантрон от черния дроб вероятно се медира от активни транспортери OCT1 и билиарна екскреция от P-gr и BCRP.

Пиксантрон има само слаба или няма никаква способност да инхибира транспортния механизъм на P-gr, BCRP и BSEP *in vitro*.

Пиксантрон действително инхибира медирания от OCT1 транспорт на метформин *in vitro*, но в клинично значими концентрации не се очаква да инхибира OCT1 *in vivo*.

Пиксантрон е слаб инхибитор на ъптейк-транспортерите OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на пиксантрон е линейна при широк диапазон от дози – от 3 mg/m² до 105 mg/m².

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Наблюдава се връзка между плазмената експозицията на пиксантрон и общия брой неутрофили.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След еднократно интравенозно приложение на Рixuvгi в доза 29 mg/kg и 38 mg/kg при мишки настъпват случаи на моментална смърт (114 mg/m², LD10). Наблюдават се понижение на левкоцитите и еритроцитите и промени в костния мозък, далака, бъбреците и тестисите. Сходни находки се съобщават при плъхове и кучета при доза 116 mg/m². При кучета непосредствено след третирането се проявяват тахикардия и електрокардиографски (ЕКГ) промени.

При проучвания с многократно приложение при мишки, плъхове и кучета основните находки са миелотоксичност, нефротоксичност (с изключение на кучета) и увреждане на тестисите.

При кучета Рixuvгi, прилаган в доза от 0,5 до 0,9 mg/kg в продължение на шест цикъла, не причинява смъртност или тежки клинични признаци, включително промени в ЕКГ или телесното тегло. Мъжките са по-чувствителни на третирането по отношение на понижението на левкоцитите и тромбоцитите (обратимо) и лимфоидното изчерпване (далак и тимус), както и изразената токсичност върху репродуктивните органи, както се очаква от цитотоксично средство. С изключение на преходно повишение в експозицията при женските след третия цикъл, няма изразени разлики във фармакокинетичните параметри. Мъжките обаче демонстрират малко по-висока експозиция от женските.

При кучета сърцето не е засегнато от третирането, тъй като на различни моменти от лечението не се наблюдават промени в ЕКГ, нито макроскопски и хистопатологични изменения в сърцето. Бъбречната функция и хистология също не са засегнати при 4- и 26-седмични проучвания.

Кардиотоксичният потенциал на Рixuvгi е оценен спрямо еквивалентни дози доксорубицин и митоксантрон при нетретирани и третирани с доксорубицин мишки. Пиксантронов дималеат в доза до 27 mg/kg, прилаган два пъти седмично в продължение на 4 седмици, не предизвиква кардиотоксични ефекти. Същевременно, както се очаква, митоксантрон е кардиотоксичен при всички изпитвани дози (0,6, 1,6 и 1,5 mg/kg). Рixuvгi предизвиква лека нефропатия. Минимална кардиотоксичност на Рixuvгi е демонстрирана също и при повторни цикли на третиране в същите дози .

Проучванията за генотоксичност потвърждават потенциала за кластогенни ефекти при клетки от бозайници *in vitro* и *in vivo*. Рixuvгi е мутагенен при теста на Ames, повишава броя хромозомни аберации в човешки лимфоцити и честотата на микроядра *in vivo*.

Рixuvгi причинява майчина и фетална токсичност при плъхове и зайци, дори в доза от 1,8 mg/kg, приложена на ден 9-11 от бременността. По-високите дози водят до аборти и пълна резорбция на ембрионите. Ембриотоксичността се характеризира с понижено средно фетално тегло, фетални малформации и непълна или забавена фетална осификация. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за установяване на канцерогенния потенциал на Рixuvгi. Не е провеждано проучване за локална поносимост.

Рixuvгi доказано причинява фототоксични ефекти върху 3Т3 клетки *in vitro*.

При проучване за колонообразуващи единици при мишки миелотоксичността на Рixuvгi и митоксантрон, приложени в техните LD10 (38 mg/kg за пиксантронов малеат и 6,1 mg/kg за митоксантрон), е сходна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Лактоза монохидрат

Натриев хидроксид (за коригиране на рН)

Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години

Реконституиран и разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 24 часа при стайна температура (15°C до 25°C) и излагане на дневна светлина в стандартни полиетиленови (PE) инфузионни сакове.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, като обичайно не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със запушалка от сива бутилова гума, алуминиева обкатка и червена пластмасова капачка, съдържащ 50 mg пиксантронов дималеат, еквивалентен на 29 mg пиксантрон.

Опаковка, съдържаща 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране и разреждане

Разтворете асептично всеки 29 mg флакон с 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Лиофилизираният прах трябва да се разтвори напълно за 60 секунди с разклащане. Така се получава тъмносин разтвор с концентрация на пиксантрон от 5,8 mg/ml.

Асептично изтеглете обема, необходим за нужната доза (въз основа на концентрация от 5,8 mg/ml), и го прехвърлете в 250 ml инфузионен сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Крайната концентрация на пиксантрон в инфузионния сак трябва да бъде под 580 микрограма/ml въз основа на вложения разтворен лекарствен продукт. Съвместимостта с други разтворители не е определена. След прехвърлянето щателно размесете съдържанието на инфузионния сак. Сместа трябва да представлява бистър и тъмносин разтвор.

По време на приложението на разрежения разтвор на Рихувгі трябва да се използват системи с полиетерсулфонови филтри с големина на порите 0,2 µm.

Рихувгі е цитотоксично средство. Избягвайте контакт с кожата и очите. При работа с Рихувгі и процедури по почистване използвайте ръкавици, маски и защитни очила.

Специални предпазни мерки при изхвърляне

Рихувгі е само за еднократно приложение. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него, включително използваните за реконституиране, разреждане и приложение, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания относно цитотоксичните средства.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/764/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 май 2012 г.
Дата на последно подновяване: 06 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 11/2021 г

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на (ПАДБ) за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)